

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-302172

(43)公開日 平成11年(1999)11月2日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/44
A 0 1 N 43/40

識別記号

1 0 1

F I

A 6 1 K 31/44
A 0 1 N 43/40

1 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 2 FD (全 15 頁)

(21)出願番号

特願平10-120018

(22)出願日

平成10年(1998)4月14日

(71)出願人 000004307

日本曹達株式会社

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

(72)発明者 高木 真佐江

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社小田原研究所内

(72)発明者 西部 忠幸

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社小田原研究所内

(72)発明者 佐野 優亮

静岡県榛原郡榛原町坂部62-1 日本曹達株式会社榛原農業研究所内

(74)代理人 弁理士 東海 裕作

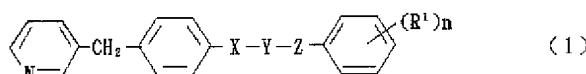
(54)【発明の名称】 ピリジルメチルフェニル誘導体殺菌剤

(57)【要約】

【課題】 優れた活性と安全性を有する医療用抗真菌剤および農園芸用殺菌剤を提供することである。

【解決手段】 一般式(1)

【化1】



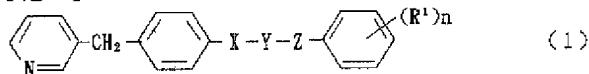
(式中、Xは、O、C(=O)などを、Yは、4-ピペリジルアルキレン、1-ピペラジニルアルキレンなどを、Zは、O、C(=O)、SO₂などを、R¹は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基などを、nは、0、1、2、3を表す。)で表される化合物を用いることで解決できる。

1

【特許請求の範囲】

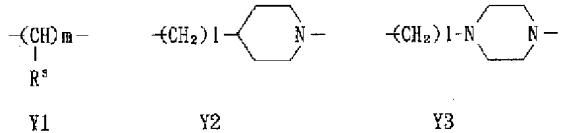
【請求項1】一般式(1)

【化1】



(式中、Xは、O、C(=O)、CH_{R²}またはCHを表し、XがCHのときは、XとYは二重結合をとる。Yは、次の各式

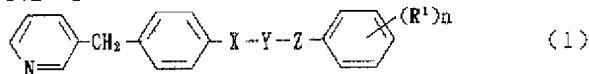
【化2】



(式中、R³は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を表し、mおよび1は、0または1~9の整数を表し、mが2以上のとき、R³は、相異なっていてもよい。) Zは、O、C(=O)、S(O)k、NR⁴、CHR⁴またはNHSO₂を表す。kは、0、1または2を表す。R¹は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハルアルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基またはC₁₋₆アルコキカルボニル基を表す。nは、0、1、2または3を表し、nが2以上のとき、R¹は、相異なっていてもよい。R²は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を表す。R⁴は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。)で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医療用抗真菌剤。

【請求項2】一般式(1)

【化3】



(式中、X、Y、Z、R¹およびnは、請求項1と同じ意味を表す。)で表される化合物またはそれらの塩を有効成分として含有することを特徴とする農園芸用殺菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ピリミジルメチルフェニル誘導体殺菌剤に関する。

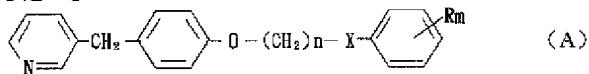
【0002】

【従来の技術】本発明に係わる化合物として、下記式(A)

2

【0003】

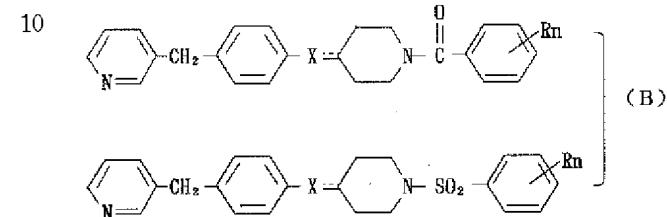
【化4】



【0004】で表される化合物が、WO97/06142号公報に、下記式(B)

【0005】

【化5】



【0006】で表される化合物が、特願平9-111832号に、本発明者らによりコレステロール生合成阻害活性を有することが記載されている。しかし、抗菌作用については報告されていない。

【0007】本発明に係わる化合物において、前記式(A)および式(B)に記載された化合物以外の化合物は、新規な化合物である。

【0008】

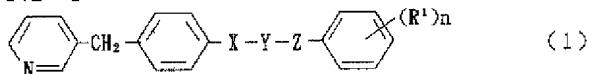
【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れた活性と安全性を有する医療用抗真菌剤および農園芸用殺菌剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、一般式(1)

【0010】

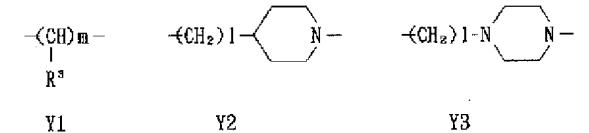
【化6】



【0011】(式中、Xは、O、C(=O)、CH_{R²}またはCHを表し、XがCHのときは、XとYは二重結合をとる。Yは、次の各式

【0012】

【化7】

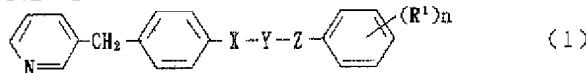


【0013】(式中、R³は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を表し、mおよび1は、0または1~9の整数を表し、mが2以上のとき、R³は、相異なっていてもよい。)

Zは、O、C(=O)、S(O)k、NR⁴、CHR⁴またはNHSO₂を表す。kは、0、1または2を表す。R¹は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハルアルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基を表す。nは、0、1、2または3を表し、nが2以上のとき、R¹は、相異なっていてもよい。R²は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を表す。R⁴は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。]で表される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医療用抗真菌剤および一般式(1)

【0014】

【化8】



【0015】(式中、X、Y、Z、R¹およびnは、前記と同じ意味を表す。)で表される化合物またはそれらの塩を有効成分として含有することを特徴とする農園芸用殺菌剤である。

【0016】本発明中、R¹において、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素などが挙げられ、C₁₋₆アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルなどが挙げられ、C₁₋₆ハロアルキル基としては、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、2、2、2-トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、トリフルオロメチルなどが挙げられ、C₁₋₆アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどが挙げられ、C₁₋₆ハロアルコキシ基としては、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられ、C₂₋₆アルケニル基としては、ビニル、1-プロペニル、アリル、2-ブテニルなどが、C₂₋₆アルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニ

ルなどが、C₁₋₆アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルスチオ、プロピルチオなどが、C₁₋₆アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどが、C₁₋₆アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどが挙げられる。R²において、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素などが挙げられ、C₁₋₆アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルなどが挙げられ、C₁₋₆アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。R³において、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素などが挙げられ、C₁₋₆アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルなどが挙げられる。R⁴において、C₁₋₆アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルなどが挙げられる。

20 【0017】また、一般式(1)で表される化合物の医薬的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸の塩のほか、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

【0018】

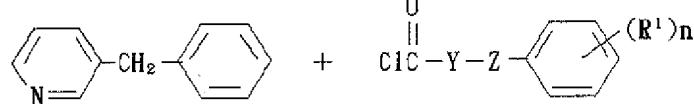
【発明の実施の形態】本発明に係わる化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。1) Xが、Oである化合物は、WO97/6142号公報の第30 2頁第16行～第6頁下から第4行までに記載された方法により製造することができる。

【0019】2) Yが、Y2で、XがC(=O)、CH R²またはCHである化合物は、特願平9-111832号の段落番号【0009】～【0031】に記載されている方法により製造することができる。この方法の概略を反応式で示すと、以下のようになる。

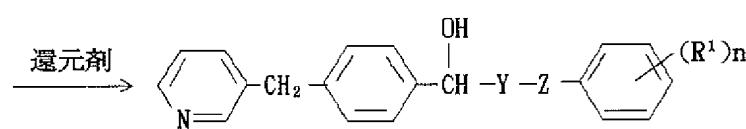
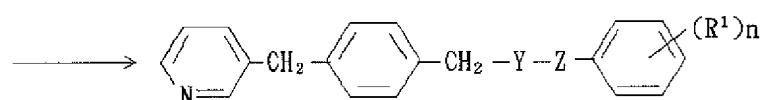
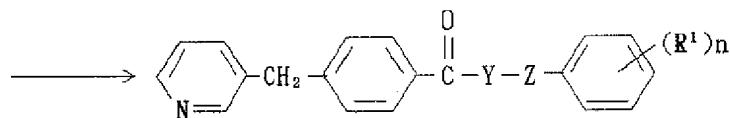
【0020】

【化9】

5



6



$$\longrightarrow \text{---} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ | \\ \text{N}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{---} \end{array} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}=\text{C}_6\text{H}_{11}\text{---} \text{N} \text{---} \text{Z} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} (\text{R}^1)^n$$

【0021】(式中、 R^1 、Y、Zおよびnは、前記と同じ意味を表す。)

【0022】(抗真菌剤)本発明の医療用抗真菌剤は、一般式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の純粋な形または類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で投与することができる。

【0023】一般的に、意図された投与様式に応じて、医薬として許容される抗真菌剤組成物は、一般式(1)の化合物の1種もしくは2種以上またはそれらの医薬的に許容される塩を、適當な医薬用賦形剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、被覆剤、乳化剤、分散剤、溶媒、安定化剤、吸着増強剤および／または軟膏基剤を混合することにより、特定の用法および所望の目的のために、適切に製剤化された製薬学的混合物で投与される。該混合物は、経口的、注射、直腸的または局所的な投与のために使用することができる。

【0024】経口投与のための製薬学的剤型は、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、懸濁液または乳濁液であつてよい。例えば、静脈内的、筋肉内的、経皮的な非経口的注射のために、該製剤は、例えば塩類、またはグルコースなどを溶液が等張となるように加えた滅菌水溶液の形態で使用され得る。本発明の抗真菌剤は、座薬または膣挿入座薬の形態の形でも投与でき、またそれらは、例えば、液剤、錠剤、座剤、乳化剤、軟膏、クリー-

*ム、ローション、パップ剤などに調製して局所投与してもよい。必要に応じてこれらの製剤中に、助剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤およびその他の通常使用される添加剤を含むこともできる。化合物の投与量は、症状、年令、体重、投与形態などにより異なるが、全身的治療の場合には、通常成人1日当たり体重1kg当たり0.05～100mg、好ましくは0.5～50mgを1回または数回に分けて、投与することができる。局所的治療における有効成分の濃度は0.001～5%、好ましくは0.1～2%の範囲である。

【0025】このような剤型の実際の製造方法は、通常の方法、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990に従って製造される。

【0026】(農園芸用殺菌剤)本発明の殺菌剤を実際に施用する際には、有効成分となる一般式(1)の化合物を、他成分を加えず純粋な形で使用できるし、また農薬として使用する目的で一般の農薬のとり得る形態、すなわち、水和剤、粒剤、粉剤、乳剤、水溶剤、懸濁剤、フロアブルなどの形態で使用することもできる。添加剤および担体としては固型剤を目的とする場合は、大豆粒、小麦粉などの植物性粉末、珪藻土、燐灰石、石こう、タルク、ベントナイト、パイロフィライト、クレイ

などの鉱物性微粉末、安息香酸ソーダ、尿素、芒硝などの有機および無機化合物が使用される。液体の剤型を目的とする場合は、ケロシン、キシレンおよびソルベントナフサなどの石油留分、シクロヘキサン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール、アセトン、トリクロロエチレン、メチルイソブチルケトン、鉱物油、植物油、水などを溶剤として使用する。これらの製剤において均一かつ安定な形態をとるために、必要ならば界面活性剤を添加することもできる。界面活性剤としては、特に限定はないが、例えば、ポリオキシエチレンが付加したアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンが付加したアルキルエーテル、ポリオキシエチレンが付加した高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンが付加したソルビタン高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンが付加したトリスチリルフェニルエーテル等の非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンが付加したアルキルフェニルエーテルの硫酸エステル塩、アルキルベンゼンズルホン酸塩、高級アルコールの硫酸エステル塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、ポリカルボン酸塩、リグニンスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩のホルムアルデヒド縮合物、イソブチレン-無水マレイン酸の共重合物などが挙げられる。また有効成分量は好ましくは0.01~9.0重量%、より好ましくは0.05~8.5重量%である。このようにして得られた水和剤、乳剤、懸濁剤、フロアブル剤は水で所定の濃度に希釈して懸濁液あるいは乳濁液として、粉剤、粒剤はそのまま植物に散布する方法で使用される。

【0027】なお、本発明殺菌剤は、単独でも十分な効力を発揮するが、各種の殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤または共力剤の1種類以上と混合して使用することもできる。本発明殺菌剤と混合して使用できる、殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、殺線虫剤、植物成長調整剤としては、以下のようなものが挙げられる。

【0028】殺菌剤：

銅剤：塩基性塩化銅、塩基性硫酸銅等。

硫黄剤：チウラム、マンネブ、マンコゼブ、ポリカーバメート、プロビネブ、ジラム、ジネブ等。

ポリハロアルキルチオ剤：キャブタン、ジクロルフルアニド、フォルペット等。

有機塩素剤：クロロタロニル、フサライド等。

【0029】有機リン剤：IBP、EDDP、トルクロホスメチル、ピラゾホス、ホセチル等。

ベンズイミダゾール剤：チオファネットメチル、ベノミル、カルベンダジム、チアベンダゾール等。

ジカルボキシイミド剤：イプロジオン、ビンクロゾリン、プロシミドン、フルオルイミド等。

カルボキシアミド剤：オキシカルボキシン、メプロニル、フルトラニル、テクロフタラム、トリクラミド、ベンシクリン等。

アシリアラニン剤：メタラキシル、オキサジキシル、フララキシル等。

【0030】SBI剤：トリアジメホン、トリアジメノール、ビテルタノール、ミクロブタニル、ヘキサコナゾール、プロピコナゾール、トリフミゾール、プロクロラズ、ペフラゾエート、フェナリモル、ピリフェノックス、トリホリン、フルシラゾール、エタコナゾール、ジクロブトラゾール、フルオトリマゾール、フルトリアフェン、ペンコナゾール、ジニコナゾール、シプロコナゾール、イマザリル、トリデモルフ、フェンプロピモルフ、ブチオベート、エボキシコナゾール、メトコナゾール等。

【0031】抗生物質剤：ポリオキシン、プラストサイシンS、カスガマイシン、バリダマイシン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン等。

その他：プロバモカルブ塩酸塩、キントゼン、ヒドロキシソオキサゾール、メタスルホカルブ、アニラジン、イソプロチオラン、プロベナゾール、キノメチオネット、ジチアノン、ジノカブ、ジクロメジン、メパニピリム、フェリムゾン、フルアジナム、ピロキロン、トリシクラゾール、オキソリニック酸、ジチアノン、イミノクタジン酢酸塩、シモキサニル、ピロールニトリン、メタスルホカルブ、ジエトフェンカルブ、ビナバクリル、レスチン、重曹、フェナミノスルフ、ドジン、ジメトモルフ、フェナジンオキシド等。

【0032】殺虫・殺ダニ剤：

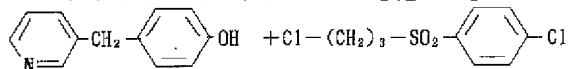
有機燐およびカーバメート系殺虫剤：フェンチオン、フェニトロチオン、ダイアジノン、クロルピリホス、ESP、バミドチオン、フェントエート、ジメトエート、ホルモチオン、マラソン、トリクロルホン、チオメトン、ホスマット、ジクロルホス、アセフェート、EPBP、メチルパラチオン、オキシジメトンメチル、エチオン、サリチオン、シアノホス、イソキサチオン、ピリダフェンチオン、ホサロン、メチダチオン、スルプロホス、クロルフェンビンホス、テトラクロルビンホス、ジメチルビンホス、プロパホス、イソフェンホス、エチルチオメトン、プロフェノホス、ピラクロホス、モノクロトホス、アジンホスメチル、アルディカルブ、メソミル、チオジカルブ、カルボフラン、カルボスルファン、ベンフランカルブ、フラチオカルブ、プロボキスル、BPMC、MTMC、MIPC、カルバリル、ピリミカーブ、エチオフェンカルブ、フェノキシカルブ等。

【0033】ビレスロイド系殺虫剤：ペルメトリソル、シペルメトリソル、デルタメスリン、フェンバレート、フェンプロパトリソル、ビレトリソル、アレスリン、テトラメスリン、レスメトリソル、ジメスリン、プロパスリン、フェノトリソル、プロトリソル、フルバリネット、シフルトリソル、シハロトリソル、フルシトリネット、エトフェンプロクス、シクロプロトリソル、トロラメトリソル、シラフルオフェン、プロフェンプロクス、アクリナスリ等。

ベンゾイルウレア系その他の殺虫剤：ジフルベンズロン、クロルフルアズロン、ヘキサフルムロン、トリフルムロン、テトラベンズロン、フルフェノクスロン、フルシクロクスロン、プロロフェジン、ピリプロキシフェン、メトブレン、カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ、ベンゾエピン、ジアフェンチウロン、アセタミプロソド、イミダクロプロリド、アセタブリド、ニテンピラム、フィプロニル、硫酸ニコチン、ロテノン、カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ、メタアルデヒド、機械油、BTや昆虫病原ウイルスなどの微生物農薬等。

【0034】殺線虫剤：フェナミホス、ホスチアゼート等。

殺ダニ剤：クロルベンジレート、フェニソブロモレート、ジコホル、アミトラズ、BPPS、ベンゾメート、ヘキシチアゾクス、酸化フェンブタズ、ポリナクチン、キノメチオネット、CPCBS、テトラジホン、ア*



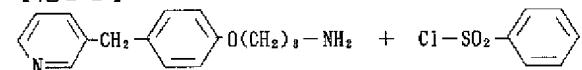
【0037】ジメチルホルムアミド30m1に、4-(3-ピリジルメチル)フェノール0.7gおよび炭酸カリウム0.66gを加え、次いで3-クロロ-1-(4-クロロフェニルスルホニル)プロパン1.1gを加えた後、100°Cで16時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物1.10gを得た。収率72%、m.p. 122-124°C

【0038】製造例2

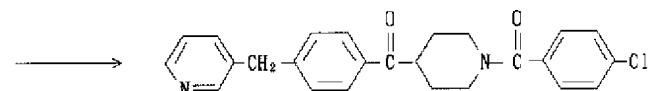
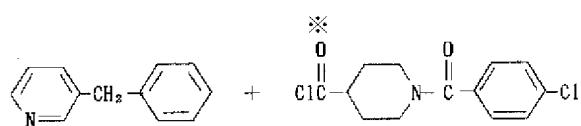
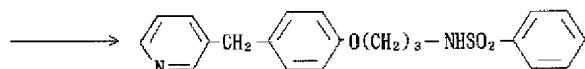
3-[4-(3-フェニルスルホニルアミノプロポキシ)]フェニルメチルピリジン（化合物番号19）の製造

【0039】

【化11】



40



*ベルメクチン、ミルベメクチン、クロフェンテジン、シヘキサチル、ピリダベン、フェンピロキシメート、テブフェンピラド、ピリミジフェン、フェノチオカルブ、ジエノクロル等。

植物成長調整剤：ジベレリン類（例えばジベレリンA3、ジベレリンA4、ジベレリンA7）、IAA、NA A。

【0035】

【実施例】先ず、本発明に係わる化合物の製造例を例示する。

製造例1

3-[4-(4-クロロフェニルスルホニル)プロポキシ]フェニルメチル]ピリジン（化合物番号4）の製造

【0036】

【化10】

※【0040】ジメチルホルムアミド10m1に、3-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニルメチル]ピリジン0.9gおよびトリエチルアミン0.4gを加え、次いで、ベンゼンスルホニルクロリド0.66gを氷冷下滴下した。滴下終了後、さらに、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、残渣に水を加え、水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、酢酸エチルで抽出した。

30 酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的物0.3gを得た。収率21%、m.p. 108-110°C

【0041】製造例3

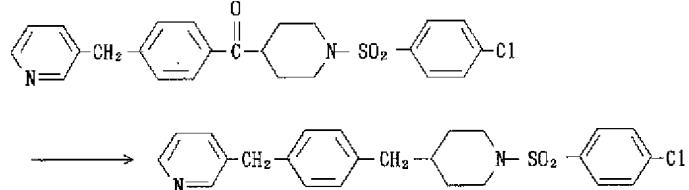
N-(4-クロロベンゾイル)-4-(3-ピリジル)メチルベンゾイルピペリジン（化合物番号60）の製造

【0042】

【化12】

11

【0043】粉碎した塩化アルミニウム2.4gを攪拌しながら、ジメチルホルムアミド3.8mlを70°Cで滴下し、さらに、3-ベンジルピリジンを3.23g滴下した。70~80°Cで30分間攪拌した後、N-(4-クロロベンゾイル)イソニペコチン酸クロリド5.46gを徐々に加え、70~80°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でpH11とし、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラム



【0046】N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-4-(3-ピリジル)メチルベンゾイルピペリジン3.0gとトリフルオロ酢酸11.3g中、トリエチルシラン3.36gを滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlとエタノール1.5mlを加え、1時間還流した。放冷後、氷水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシリカカラム

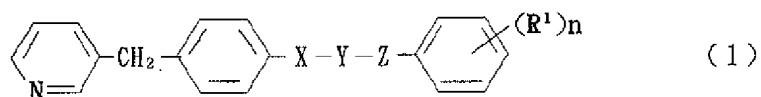
20 ※ゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=1:1)により精製し、目的物を1.2g得た。
m.p. 103-107°C

【0047】上記製造例を含め、本発明に係わる化合物の代表例を第1表に示した。なお、表中、Yの欄において、ピペリジンをPD、ピペラジンをPZと略記した。

【0048】

【表101】

第 1 表



化合物番号	X	Y	Z	(R¹)n	物理恒数
1	0	(CH ₂) ₃	S	- (n=0)	
2	0	(CH ₂) ₃	S	4-Cl	
3	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	-	[52- 54]
4	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-Cl	[122-124]
5	0	(CH ₂) ₄	SO ₂	-	
6	0	(CH ₂) ₄	SO ₂	4-Cl	
7	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	2-Cl	
8	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-F	[77- 78]
9	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	2, 4-Cl ₂	
10	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-Me	n _D ^{20.5} 1.5891
11	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-C(Me) ₃	
12	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	3-i-Pr	n _D ^{19.1} 1.5664
13	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-OMe	
14	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-COOH	
15	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-COOMe	
16	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	2-Me-4-Cl	
17	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-CN	
18	0	(CH ₂) ₃	NH	-	
19	0	(CH ₂) ₃	NHSO ₂	-	[108-110]

(注) [] 融点 °Cを示す。以下同じ。

【0049】

* * 【表102】

第1表(つづき)

化合物番号	X	Y	Z	(R ¹)n	物理恒数
20	0	(CH ₂) ₃	NHSO ₂	4-C1	[85- 86]
21	0	(CH ₂) ₃	NHSO ₂	4-F	[83- 85]
22	0	(CH ₂) ₃	NHSO ₂	4-Me	[95- 97]
23	0	(CH ₂) ₂	NHSO ₂	3-i-Pr	viscous oil NMR-1
24	0	(CH ₂) ₃	NHSO ₂	4-NO ₂	
25	0	(CH ₂) ₃	NHSO ₂	4-CN	
26	0	CH ₂	CH ₂	-	
27	0	(CH ₂) ₂	CH ₂	-	
28	0	(CH ₂) ₃	CH ₂	-	
29	0	(CH ₂) ₃	CH(Me)	-	
30	0	(CH ₂) ₄	CH ₂	-	
31	0	(CH ₂) ₄	CH(Me)	-	
32	0	(CH ₂) ₅	CH ₂	-	
33	0	(CH ₂) ₅	CH(Me)	-	
34	0	CH ₂	0	-	
35	0	(CH ₂) ₂	0	-	[105-107]
36	0	(CH ₂) ₃	0	-	
37	0	(CH ₂) ₄	0	-	
38	0	(CH ₂) ₅	0	-	
39	0	(CH ₂) ₆	0	-	
40	0	(CH ₂) ₃	0	4-C1	
41	0	(CH ₂) ₃	0	2-C1	
42	0	(CH ₂) ₃	0	4-Me	

【0050】

* * 【表103】

第1表(つづき)

化合物番号	X	Y	Z	(R ¹)n	物理恒数
43	0	(CH ₂) ₄	0	4-C(Me) ₃	
44	0	(CH ₂) ₃	0	3-C(Me) ₃	
45	0	(CH ₂) ₃	0	4-OMe	
46	0	(CH ₂) ₃	0	4-CN	
47	0	(CH ₂) ₃	0	4-COOMe	
48	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-Cl (HCl塩)	[137-138]
49	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-F (HCl塩)	[147-149]
50	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-SO ₂ Me	[142-145]
51	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-COOEt	[74-75]
52	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	4-OMe	amorphous
53	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	3,4-(OMe) ₂	n _D ^{22.0} 1.5934
54	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	3,5-Cl ₂	[86-89]
55	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	3,4-Cl ₂	[99-102]
56	0	(CH ₂) ₃	SO ₂	2,3-Cl ₂	n _D ^{25.0} 1.5902
57	0	(CH ₂) ₂	NHSO ₂	-	[103-104]
58	0	(CH ₂) ₄	SO ₂	4-F	[100-101]
59	C(=O)	PD	C(=O)	-	
60	C(=O)	PD	C(=O)	4-Cl	viscous oil NMR-2
61	C(=O)	PD	C(=O)	4-F	n _D ^{21.4} 1.5721
62	CH(OH)	PD	C(=O)	-	
63	CH(OH)	PD	C(=O)	4-Cl	viscous oil NMR-3
64	CH(OH)	PD	C(=O)	4-F	
65	CH *	PD	C(=O)	-	

(注) * X-Y は、二重結合を形成。以下同じ。

第1表(つづき)

化合物番号	X	Y	Z	(R ¹)n	物理恒数
66	CH *	PD	C(=O)	4-C1	viscous oil NMR-4
67	CH *	PD	C(=O)	4-F	
68	CH ₂	PD	C(=O)	-	
69	CH ₂	PD	C(=O)	4-C1	
70	CH ₂	PD	C(=O)	4-F	
71	C(=O)	PD	C(=O)	4-Me	
72	C(=O)	PD	C(=O)	4-MeO	
73	CH(OH)	PD	C(=O)	4-Me	
74	CH(OH)	PD	C(=O)	4-MeO	
75	CH *	PD	C(=O)	4-Me	
76	CH *	PD	C(=O)	4-MeO	
77	CH ₂	PD	C(=O)	4-Me	
78	CH ₂	PD	C(=O)	4-MeO	
79	CH(OH)	PD	C(=O)	2, 4, 6-C1 ₃	
80	C(=O)	PD	SO ₂	-	
81	C(=O)	PD	SO ₂	4-C1	viscous oil NMR-5
82	C(=O)	PD	SO ₂	4-F	viscous oil NMR-6
83	CH(OH)	PD	SO ₂	-	
84	CH(OH)	PD	SO ₂	4-C1	viscous oil NMR-7
85	CH(OH)	PD	SO ₂	4-F	
86	CH *	PD	SO ₂	-	
87	CH *	PD	SO ₂	4-C1	viscous oil NMR-8
88	CH *	PD	SO ₂	4-F	

【0052】

* * 【表105】

第1表(つづき)

化合物番号	X	Y	Z	(R ¹)n	物理恒数
89	CH ₂	PD	SO ₂	-	
90	CH ₂	PD	SO ₂	4-Cl	[103-107]
91	CH ₂	PD	SO ₂	4-F	
92	C(=O)	PD	SO ₂	4-Me	
93	C(=O)	PD	SO ₂	4-MeO	
94	CH(OH)	PD	SO ₂	4-Me	
95	CH(OH)	PD	SO ₂	4-MeO	
96	CH *	PD	SO ₂	4-Me	
97	CH *	PD	SO ₂	4-MeO	
98	CH ₂	PD	SO ₂	4-Me	
99	CH ₂	PD	SO ₂	4-MeO	
100	C(=O)	PD	SO ₂	3-Cl-5-MeO	
101	O	(CH ₂) ₃ PZ	C(=O)	4-Cl	n _D ^{25. 1} 1.5744
102	O	CH ₂ CH(OH)CH ₂	NH	4-F	
103	O	CH ₂ CH(OH)CH ₂	SO ₂	4-Cl	[97-99]
104	CHCl	PD	C(=O)	4-Cl	viscous oil
105	CH(OEt)	PD	C(=O)	4-Cl	viscous oil
106	O	PZ	SO ₂	2,4-Cl ₂	
107	O	CH ₂ CH(OMe)CH ₂	SO ₂	4-F	[60-62(分解)]
108	O	CH ₂ CH(OH)CH ₂	N(CH ₃)	4-F	n _D ^{23. 0} 1.5959
109	CH ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂	SO ₂	4-F	n _D ^{24. 6} 1.5763
110	O	CH ₂ CH(OH)CH ₂	S	4-F	n _D ^{22. 2} 1.6045
111	CH ₂	PZ	CH ₂	4-Me	

【0053】また、本発明に係わる化合物のNMRデータを第2表にまとめて示した。

* 【0054】
* 【表2】

第2表

化合物番号	¹ H-NMRデータ (CDCl ₃ , δ ppm)
23 NMR-1	1.3(d, 6H), 3.0(m, 1H), 3.4(m, 2H), 3.9(s, 2H), 4.0(t, 2H), 5.4(br, 1H), 6.7(d, 2H), 7.0(d, 2H), 7.2(m, 1H), 7.3(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.8(d, 2H), 8.5(m, 2H)
60 NMR-2	1.7-2.0(m, 4H), 3.1(br, 2H), 3.5(br, 1H), 3.9(br, 1H), 4.0(s, 2H), 4.6(br, 1H), 7.2-7.5(m, 8H), 7.9(d, 2H), 8.5(m, 2H)
63 NMR-3	1.3(br, 4H), 1.8(m, 1H), 2.0(br, 1H), 2.6(br, 1H), 2.9(br, 1H), 3.7(br, 1H), 3.9(s, 2H), 4.4(d, 1H), 4.6(br, 1H), 7.1-7.5(m, 10H), 8.4(m, 2H)
66 NMR-4	3.3(br, 2H), 3.4(br, 2H), 3.7(br, 2H), 3.9(br, 2H), 4.0(s, 2H), 6.4(s, 1H), 7.1-7.5(m, 10H), 8.5(m, 2H)
81 NMR-5	1.8-2.0(m, 4H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.0(s, 2H), 7.2(m, 3H), 7.4(m, 1H), 7.5(d, 2H), 7.7(d, 2H), 7.8(d, 2H), 8.4(m, 2H)
82 NMR-6	1.8-2.0(m, 4H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.0(s, 2H), 7.2-7.3(m, 5H), 7.5(m, 1H), 7.8(m, 4H), 8.5(m, 2H)
84 NMR-7	1.3-1.5(m, 4H), 2.0-2.3(m, 3H), 2.5(br, 1H), 3.7-3.9(m, 2H), 3.9(s, 2H), 4.3(d, 1H), 7.1-7.2(m, 5H), 7.5(m, 3H), 7.7(d, 2H), 8.4(m, 2H)
87 NMR-8	2.4(t, 2H), 2.6(t, 2H), 3.0(t, 2H), 3.1(t, 2H), 6.5(s, 1H), 7.0-7.3(m, 5H), 7.5(m, 3H), 7.7(d, 2H), 8.5(m, 2H)

【0055】次に、抗真菌剤組成物の実施例を示すが、これら実施例に限定されるものでなく、添加物および添加割合は、広範囲に変化させることが可能である。製剤実施例中の部は重量部を示す。なお、本発明に係わる化合物を単に本発明化合物と書いた。

【0056】実施例1 ワセリン軟膏

本発明化合物 2部
ワセリン 9.8部

【0057】実施例2 吸水軟膏

本発明化合物 2部
吸水軟膏 9.8部

【0058】実施例3 液剤(チンキ)

本発明化合物 1部
メタクリル酸アルキルエステルコポリマー 2部

プロピレングリコール 5部

エタノール 9.2部

【0059】実施例4 液剤

本発明化合物 1部
ポリエチレングリコール400 9.9部

【0060】実施例5 軟膏

本発明化合物 2部
ポリエチレングリコール400 4.9部

ポリエチレングリコール4000 4.9部

【0061】実施例6 クリーム

本発明化合物 3部
1,2-プロパンジオール 5部
グリセロールステアレート 5部
鲸ロウ 5部
イソプロピルミリストート 1.0部*

*ポリソルベート

4部

水

6.8部

【0062】実施例7 注射剤

本発明化合物 2.0部
適当な緩衝剤 適量

注射剤用の水を加えて100部とする。適当な方法で滅菌を行い、無菌的に充填する。

【0063】実施例8 錠剤

本発明化合物 5.0部
ラクトース 2.9部

コーンスターク 1.0部

スターチグリコール酸ナトリウム 5部

ポリビニルピロリドン 3部

タルク 2部

ステアリン酸マグネシウム 1部

【0064】実施例9 カプセル剤

本発明化合物 5.0部
ラクトース 2.7部

結晶セルロース 1.5部

軽質無水硅酸 5部

タルク 2部

ステアリン酸マグネシウム 1部

各々有効成分を20mg含むように適切な硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

【0065】(農園芸用殺菌剤) 次に、本発明の殺菌剤組成物の実施例を若干示すが、添加物および添加割合は、これら実施例に限定されるべきものではなく、広範囲に変化させることが可能である。なお、本発明に係わる化合物を単に本発明化合物と書いた。

25

【0066】実施例10 水和剤

本発明化合物 40部
 珪藻土 53部
 高級アルコール硫酸エステル 4部
 アルキルナフタレンスルホン酸塩 3部
 以上を均一に混合して微細に粉碎すれば、有効成分40%の水和剤を得る。

【0067】実施例11 乳剤

本発明化合物 30部
 キシレン 33部
 ジメチルホルムアミド 30部
 ポリオキシエチレンアルキアリールエーテル 7部
 以上を混合溶解すれば、有効成分30%の乳剤を得る。

【0068】実施例12 懸濁剤

本発明化合物 10部
 リグニンスルホン酸ナトリウム 4部
 ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム 1部
 キサンタンガム 0.2部
 水 84.8部
 以上を混合し、粒度が1ミクロン以下になるまで湿式粉碎すれば、有効成分10%の懸濁剤を得る。

【0069】

【発明の効果】(抗真菌剤) 次に、本発明に係わる化合物が、優れた抗真菌活性を有することを示す。

【0070】薬理試験例1 抗菌性試験 *in vitro*

トリコフィトン メンタグロフィテス (*Trichophyton mentagrophytes*, ATCC 9533)に対する本発明に係わる化合物の抗真菌作用は、培地希釈による最小生育阻止濃度を測定することにより求めた。被験化合物2mgをとり、ジメチルスルホキシド0.5mlを加え原液とし、これをサブロー・デキストロース培地で希釈して、試験濃度の100倍の濃度の希釈系列薬剤液を調製した。組織培養用24穴マイクロプレートの各ウェルに、 $1 \sim 5 \times 10^4$ CFU/ml になるように同培地で懸濁したトリコフィトン メンタ*

イネ	いもち病	(<i>Pyricularia oryzae</i>)
	紋枯病	(<i>Rhizoctonia solani</i>)
	馬鹿苗病	(<i>Gibberella fujikuroi</i>)
	ごま葉枯病	(<i>Cochliobolus miyabeanus</i>)
オオムギ	褐黒穂病	(<i>Ustilago nuda</i>)
コムギ	赤かび病	(<i>Gibberella zaeae</i>)
	赤さび病	(<i>Puccinia recondita</i>)
	眼紋病	(<i>Pseudocercospora herpotrichoides</i>)
	ふ枯病	(<i>Leptosphaeria nodorum</i>)
	うどんこ病	(<i>Erysiphe gaminis f. sp. tritici</i>)
	紅色雪腐病	(<i>Monographella nivalis</i>)
ジャガイモ	疫病	(<i>Phytophthora infestans</i>)
ラッカセイ	褐斑病	(<i>Mycosphaerella arachidis</i>)
テンサイ	褐斑病	(<i>Cercospora beticola</i>)

26

*グロフィテスの試験菌液0.99mlを分注した中に、前記の薬剤液0.01mlを添加後、良く混和した。各マイクロプレートは28°Cにて72時間培養した後、目視にて生育阻止を検出した。各被験化合物について、被験菌の生育を阻止するのに要する最小濃度を求め、これをその化合物の最小生育阻止濃度とした。その結果を第3表に示した。

【0071】

【表3】

第3表

化合物番号	最小生育阻止濃度(μg/ml)
10	3.13
23	12.50
48	0.78
49	3.13
56	6.25
60	12.50
61	50.00
66	12.50
105	12.50

【0072】薬理試験例2 急性毒性

雄性マウスに一回用量を経口投与した後、7日間観察し、死亡率を求めた。その結果、化合物番号10、20、22、48、49、56、66、87、101、105の半数致死量(*LD₅₀*)は1000mg/kg以上であった。

【0073】(農園芸用殺菌剤) 本発明の殺菌剤は、広範囲の種類の糸状菌に対し、すぐれた殺菌力をもつていることから、花卉、芝、牧草を含む農園芸作物の栽培に際し発生する種々の病害の防除に使用することができる。例えば、

27

28

キュウリ	うどんこ病	(<i>Sphaerotheca fuliginea</i>)
	菌核病	(<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>)
	灰色かび病	(<i>Botrytis cinerea</i>)
	べと病	(<i>Pseudoperonospora cubensis</i>)
トマト	葉かび病	(<i>Cladosporium fulvum</i>)
	疫病	(<i>Phytophthora infestans</i>)
ナス	黒枯病	(<i>Corynespora melongenae</i>)
タマネギ	灰色腐敗病	(<i>Botrytis allii</i>)
イチゴ	うどんこ病	(<i>Sphaerotheca humuli</i>)
リンゴ	うどんこ病	(<i>Podosphaera leucotricha</i>)
	黒星病	(<i>Venturia inaequalis</i>)
	モニリア病	(<i>Monilinia mali</i>)
カキ	炭そ病	(<i>Gloeosporium kaki</i>)
モモ	灰星病	(<i>Monilinia fructicola</i>)
ブドウ	うどんこ病	(<i>Uncinula necator</i>)
	べと病	(<i>Plasmopara viticola</i>)
ナシ	赤星病	(<i>Gymnosporangium asiaticum</i>)
	黒斑病	(<i>Alternaria kikuchiana</i>)
チャ	輪斑病	(<i>Pestalotia theae</i>)
	炭そ病	(<i>Colletotrichum theae-sinensis</i>)
カンキツ	そうか病	(<i>Elisinoe fawcetti</i>)
	青かび病	(<i>Penicillium italicum</i>)
西洋シバ	雪腐大粒菌核病	(<i>Sclerotinia borealis</i>)

などの防除に使用することができる。

【0074】また、近年種々の病原菌においてベンズイミダゾール剤やジカルボキシイミド剤などに対する耐性が発達し、それら薬剤の効力不足を生じており、耐性の病原菌にも有効な薬剤が望まれている。本発明の殺菌剤は感受性のみならず、ベンズイミダゾール剤、ジカルボキシイミド剤に耐性の病原菌にも優れた殺菌効果を有する薬剤である。

【0075】本発明殺菌剤は、水棲生物が船底、魚網などの水中接触物に付着するのを防止するための防汚剤として使用することもできる。また、本発明殺菌剤を塗料や繊維などに混入させることで、壁や浴槽、あるいは靴や衣服の防菌、防黴剤として使用することもできる。

【0076】試験例3 キュウリ灰色かび病防除試験

素焼きポットで栽培したキュウリ（品種「相模半白」）幼苗に、実施例11の乳剤を有効成分200 ppmの濃度で散布した。散布後、室温で自然乾燥し、キュウリ灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*) の胞子懸濁液（グルコースおよび酵母抽出物含有）でキュウリ子葉に滴下接種し、暗黒下の高湿度、恒温室（20

* °C）に4日間保持した。子葉上の病斑直径を無処理と比較調査し、防除効果を調べた結果、以下の化合物が75%以上の優れた効果を示した。化合物番号：8、10、48、49

【0077】試験例4 ブドウベと病防除試験

露地植えブドウ（品種「甲斐路」、3年生）の葉を直径30 mmの円盤に打ちぬき、実施例11の乳剤の有効成分200 ppmの濃度の薬液に浸漬した。浸漬後、室温で自然乾燥し、ブドウベと病菌 (*Plasmopara viticola*) の遊走子嚢懸濁液を噴霧接種し、照明下の恒温室（20 °C）に10日間保持した。葉上の病斑出現状態を無処理と比較調査し、防除効果を求めた結果、以下の化合物が75%以上の優れた防除効果を示した。

化合物番号：8、10、20、21、22、48、49、56、60、61、63、66、101、103、40 104

【0078】以上説明したように、本発明に係わる化合物は、優れた活性と安全性を有する抗真菌剤として、また農園芸用殺菌剤としても有用である。